

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Untersuchungen zur Antibiotikakonzentration in der Galle unter spezieller Berücksichtigung von Pyrrolidino-Methyl-Tetracyclin (PMT)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
JOACHIM DIETRICH KECK
aus Sonneberg/Thüringen

1974

Aus der Klinik für Chirurgie der
Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Untersuchungen zur Antibiotikakonzentration in
der Galle unter spezieller Berücksichtigung von
Pyrrolidino-Methyl-Tetracyclin (PMT)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Joachim Dietrich Keck
aus Sonneberg/Thüringen

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



komm. Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. November 1974

Untersuchungen zur Antibiotikakonzentration
in der Galle unter spezieller Berücksichtigung
von Pyrrolidino-Methyl-Tetracyclin (PMT)

Bei Infektionen der Gallenwege steht oft der Mangel eines Nachweises der Erreger und damit deren Empfindlichkeitsbestimmung dem Postulat gezielter antibiotischer Therapie entgegen. In dieser Situation bleibt dem Kliniker nichts anderes übrig, als entweder Antibiotikakombinationen oder Breitspektrumantibiotika einzusetzen.

Wegen ihrer relativ geringen Toxizität gebührt den Tetracyclinen dabei ein besonderer Vorrang. Über Serum- und Urinspiegel nach Tetracyclingaben liegen zahlreiche Untersuchungen (DIMMLING 1972) vor. Veröffentlichungen über Tetracyclinspiegelbestimmungen in der Galle sind dagegen selten. Lediglich klinische Erfahrungsberichte liegen über die Wirksamkeit von - besonders parenteral applizierbaren - Tetracyclinpräparaten bei Gallenwegsinfektionen vor.

(Lit. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10)

OTTE (9) berichtete über Gewebsspiegel nach intravenöser Tetracyclinapplikation bei Kaninchen. Danach war Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (PMT) schon 5 min. nach der Injektion in der Galle nachweisbar, die höchsten Werte mit 85 mcg/ml im Mittel zeigten sich nach 2 Stunden und noch nach 6 Stunden lag der Mittelwert mit 28 mcg/ml im als bakterizid angenommenen Bereich (= über 25 mcg/ml). Gleichhohe Gaben eines intravenös applizierbaren Oxytetracyclins führten zu deutlich niedrigeren Gallenspiegeln mit einem späteren Maximum vom ca. 13 mcg/ml nach 4 bis 6 Stunden. Die Gallenwerte beim PMT erschienen dabei absolut von den Serumspiegelwerten abhängig.

LAMBRECHT (7) untersuchte bei 30 Patienten, die 1,5 bis 4 Stunden vor einer Gallenoperation 275 mg PMT i.v. oder i.m. erhalten hatten, die PMT-Konzentration in der Gallenblase, bei 10 Patienten mit T-Drainage die PMT-Spiegel in der Lebergalle, z.T. bis 24 Stunden nach der Injektion. Er fand dabei sehr unterschiedliche Werte zwischen 0,27 mcg/ml und 397 mcg/ml in der Blasengalle und - bei einem Maximum zwischen 2 und 4 Stunden post injectionem - in der Lebergalle in diesem Zeitraum zwischen 14,3 und 220 mcg/ml. 11 Stunden nach

Der PMT-Gabe schwankte die Konzentration in der Lebergalle bei den 10 Patienten noch zwischen 4,3 und 59 mcg/ml.

Nach LAMBRECHT hängt die PMT-Konzentration in der Blasengalle wesentlich von der Durchgängigkeit des Ductus cysticus ab, obwohl auch bei Verschuß desselben - wahrscheinlich auf dem Blutweg dorthin gelangt - das Antibiotikum in niedrigerer Konzentration in der Blasengalle nachweisbar war.

Diese Untersuchungen vermitteln u. E. aber noch kein ausreichend klares Bild über Höhe und Dauer der Tetracyclin-Ausscheidung in der Galle und damit des Wertes dieser Therapie. Angesichts der großen Anzahl von Gallenoperationen in der Nürnberger I. Chirurgischen Klinik, die präoperativ mit PMT behandelt werden, bestand die Möglichkeit, den PMT-Spiegel in der Galle zu ermitteln. Dadurch sollte es möglich werden, noch offenstehende Fragen der Pharmakokinetik abzuklären. Diese ist definiert als die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon.

(9)

Untersuchungsgut und Methodik

Die Bestimmung der Gallekonzentrationen und Serumspiegel beim Menschen ist mit methodischen Schwierigkeiten verbunden. Wegen der Verschiedenheit der Versuchspersonen untereinander lassen sich kaum homogene Gruppen zusammenstellen. Die Versuchsbedingungen können nicht standardisiert werden, da die notwendige Therapie durch die Versuche nicht negativ beeinflußt werden darf. Nur eine genügend große Fallzahl und statistische Sicherung der Ergebnisse können diese Störfaktoren weitgehend ausschalten.

45 Patienten, bei denen wegen verschiedener Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen Operationen vorgenommen werden mußten, erhielten praeoperativ PMT i.v. in folgender Dosierung:

Bei 37 Patienten wurden 2 Amp. PMT i.v. (550 mg) und bei 8 Patienten 1 Amp. PMT i.v. (275 mg) verabreicht. Die Patienten waren antibiotisch nicht vorbehandelt. Es wurde angestrebt, bei allen Patienten 7 Blutproben zur PMT-Spiegelbestimmung zu entnehmen: vor, sowie 0,5, 1, 2, 4, 6 und 24 Stunden nach der PMT-Gabe.

Soweit eine T-Drainage (n = 8) gelegt wurde, sollte außerdem 1,2,4, 6 und 24 Stunden nach der PMT-Injektion auch eine Gallenprobe auf PMT untersucht werden. In den Fällen, in denen keine T-Drainage gelegt wurde (n = 37), wurde Galle durch Punktion des Ductus choledochus gewonnen, und der zeitliche Abstand dieser Punktion von der Antibiotikumgabe notiert. Bei den Gallenproben wurden ebenfalls die PMT-Spiegel bestimmt.

Die Blutproben wurden nach der Entnahme im Kühlschrank aufbewahrt und baldmöglichst zentrifugiert; das für Wiederholungsuntersuchungen portionierte Serum wurde bei -20°C bis zur Testung eingefroren. Die Gallenproben wurden entsprechend baldmöglichst eingefroren und bis zur Untersuchung in der Tiefkühltruhe gelagert.

Die PMT-Gehaltsbestimmung erfolgte im Agarlochtest unter Verwendung von *Bac. cereus* var. *mycoides* (ATCC 9634) als Testkeim und DST-Agar "Oxoid". Als Standardsubstanz diente, bei jedem Versuchsansatz mitlaufend, der PMT-Standard "Hoechst", Chargen-Nr. 160.

Die zu bestimmenden Serum- bzw. Gallenproben wurden mit

Phosphatpufferlösung pH 4,5 soweit verdünnt, daß die Ablesung jeweils im Bereich der bei semilogarithmischer Auftragung als Gerade verlaufenden Standardkurve erfolgen konnte.

Die Tabellen 1 bis 3 ergeben einen Überblick über die Untersuchungsergebnisse. Eine Reihe von Patienten, bei denen, bedingt durch die klinischen Gegebenheiten, wie z.B. die Notwendigkeit der Verordnung anderer Antibiotika, einzelne Meßwerte ausfielen, mußten dabei aus statistischen Gründen - vergleichbar sind nur Patienten, bei denen vollständige Zahlensätze vorhanden sind - für einzelne Auswertungen unberücksichtigt gelassen werden.

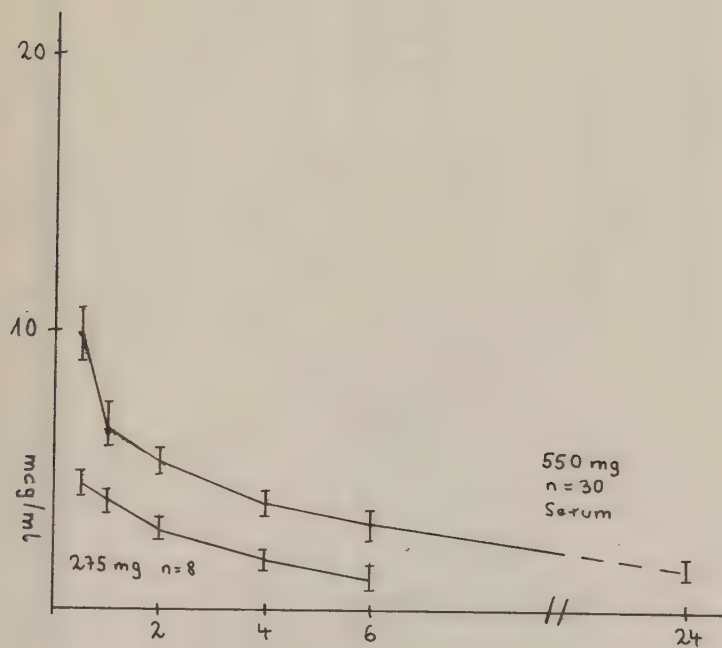


Abb. 1.

Arithmetische Mittel und doppelte Standardfehler
(± 2 SEM) der Mittelwerte der Serumkonzentrationen
nach intravenöser Gabe von 550 mg und 275 mg PMT.

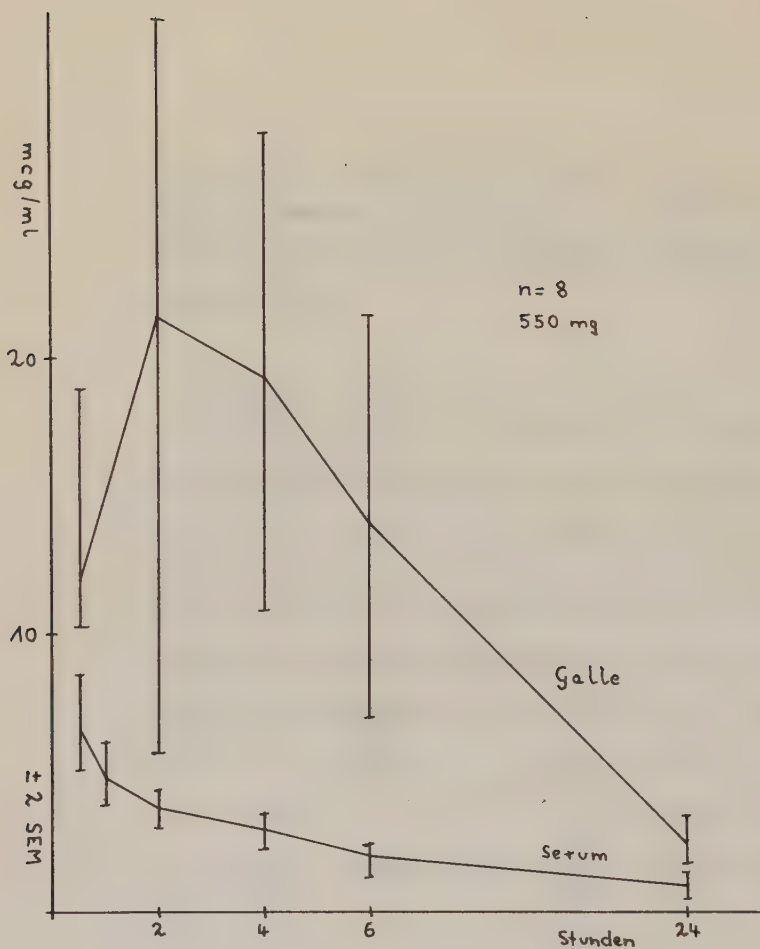


Abb. 2.

Arithmetische Mittel und doppelte Standardfehler
(± 2 SEM) der Serum- und Gallenkonzentrationen
nach intravenöser Gabe von 550 mg PMT.

Tab. 1 Serum- und Gallenspiegel nach intravenöser Gabe von 550 mg Reverin (17.7)

Fallzahl n = 29	Serumspiegel in mcg/ml					Gallenkonzentration in mcg/ml	
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	24 ^h	40 - 130 min.
m	9,36	6,76	5,17	3,80	2,72	1,10	54,0
S	0,622	1,748	1,495	1,152	0,941	0,817	29,0
SEM	0,116	0,325	0,278	0,214	0,175	0,152	

Tab. 2

Serum- und Gallenspiegel nach intravenöser Gabe von 550 mg Reverin (PHT)

Fallzahl n = 8	Serumspiegel in mcg/ml				Gallenspiegel in mcg/ml			
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	24 ^h	1 ^h	2 ^h 4 ^h 6 ^h 24 ^h
m	6,88	5,28	4,04	2,98	2,18	1,06	12,0	21,5 19,2 14,4 2,8
s	1,07	1,52	0,77	0,56	0,43	0,59	7,65	22,2 12,0 9,6 1,35
SEM	0,38	0,54	0,27	0,20	0,15	0,21	3,4	7,85 4,25 3,4 0,48

Tab. 3

Serum- und Gallenspiegel nach intravenöser Gabe von 275 mg Reverin (R. C.)

Fallzahl n = 8	Serumspiegel in mcg/ml				Gallenkonzentration in mcg/ml 60 und 120 min.
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	
m	4,39	4,00	3,15	2,64	1,70
S	0,629	0,434	0,884	0,929	0,825
SEM	0,222	0,153	0,313	0,328	0,292
					30,8
					5,96
					2,11

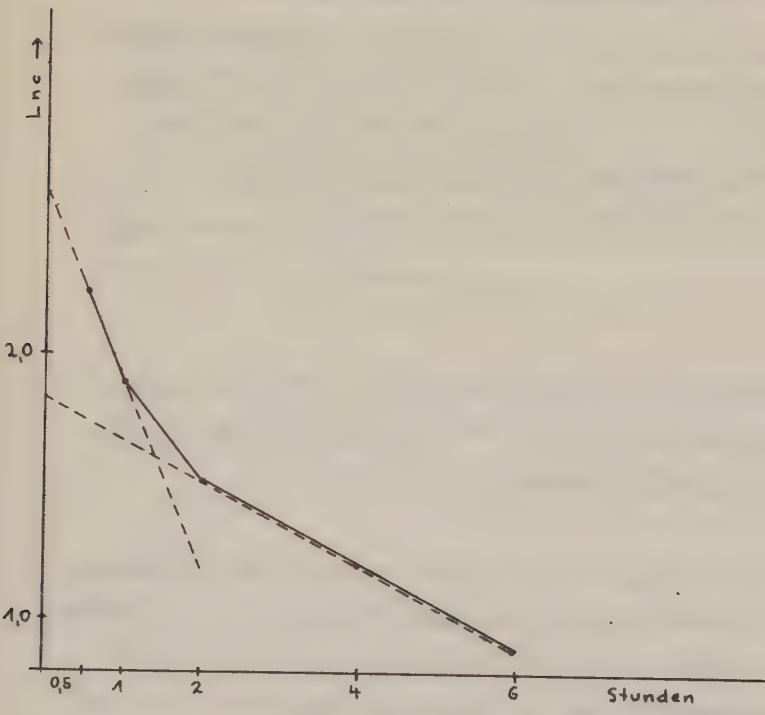
Um Einblick in die pharmakokinetischen Abläufe zu gewinnen, wurden aus dem resultierenden Zahlenmaterial verschiedene pharmakokinetische Parameter ermittelt:

Zum Verhalten der Serumspiegel von PMT

Ziel der Untersuchung war die Feststellung, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit intravenös appliziertes PMT neben der renalen Ausscheidung die Blutbahn verläßt. Diese Werte lassen einen Rückschluß auf den Einstrom in andere Organe zu.

Bei ausschließlich renaler Elimination der Substanz wäre nach Dost ein Serumspiegelverlauf im Sinne der Funktion $c_t = c_0 \cdot e^{-kt}$ zu erwarten, d.h. die semilogarithmische Auftragung ergäbe eine Gerade. Zur Überprüfung wurde der Mittelwert der Log. nat. der jeweiligen Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen.

Meßzeitpunkt	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h
Ordinate	2,240	1,880	1,515	1,191	0,834



Der gradlinige Verlauf zwischen den Meßzeitpunkten 2 und 6^h entspricht dieser Voraussetzung und ist damit sehr wahrscheinlich der Ausdruck der renalen Elimination. Der davon abweichende Kurvenzug zwischen 30 und 60 min. weist jedoch auf einen weiteren Vorgang hin, der als Einstrom von PMT in andere Verteilungsräume des Körpers zu deuten ist. In erster Näherung kann dieser Vorgang formell mit

$$c_t = c_{01} \cdot e^{-k_1 t} + c_{02} \cdot e^{-k_2 t}$$

erfaßt werden, wobei der Term $c_{02} \cdot e^{-k_2 t}$ die renale Elimination und $c_{01} \cdot e^{-k_1 t}$ den Abfluß in den übrigen Extravasalraum darstellt.

Unter Beachtung des Kriteriums von Schindewolf können beide Terms getrennt errechnet ("graphisches Abschälen"), die Halbwertszeiten der renalen Elimination und des Einströmens in den Extravasalraum sowie die durch den Formelansatz postulierten fiktiven Ausgangskonzentrationen beider Verteilungsräume bestimmt werden (Dost).

In Tabelle 4 sind die aus den Serumproben von 20 Patienten ermittelten pharmakokinetischen Parameter aufgeführt.

Für den Vorgang, der durch die renale Ausscheidung bestimmt ist, ergab sich eine Eliminationskonstante von 0,170 und damit eine Halbwertszeit von 4,08 Stunden. Der dem Extravasalraum zugeordnete Vorgang hatte eine Eliminationskonstante von 2,32 und lief mit einer Halbwertszeit von 18 Minuten ab.

Zur Kinetik des PMT-Gallespiegels

Die graphische Darstellung (Abb. 2.) zu den Werten der Tabelle 2 läßt erwartungsgemäß einen Kurvenzug erkennen, der dann zu beobachten ist, wenn aus einem vorgeschalteten Verteilungsraum eine Substanz invadiert und dann wieder eliminiert wird. Er entspricht im grundsätzlichen dem Serumspiegelverlauf nach intramuskulärer Injektion bzw. oraler Gabe.

Zur rechnerischen Ermittlung der Konstanten der zugrundeliegenden BATEMANN-Funktion lag - auch im Hinblick auf die relativ große Streuung - eine zu geringe Anzahl von Meßwerten vor.

Das grundsätzliche Verhalten wird durch die graphische Darstellung jedoch hinreichend deutlich gemacht. Man sieht an der Gallekurve, daß etwas invadiert (ansteigt), während beim Serum nur eine abfallende Kurve zu beobachten ist.

Diskussion

Wenn man PMT injiziert und den Serumspiegelverlauf verfolgt, dann sieht man 2 Phasen der Konzentration mit unterschiedlich starkem Abfall.

Der frühere Abschnitt mit dem stärkeren Abfall deutet darauf hin, daß die Substanz in den Extravasärraum abströmt. Während dieser Zeit steigt tatsächlich der Spiegel in der Galle an. Wir fanden in diesem Zeitraum nach Gabe von 550 mg PMT einen Gallenspiegel von 54,0 mcg/ml. Dieser Vorgang schien nach 2 Stunden beendet zu sein. Der weiter absinkende PMT-Serumspiegel wurde auf renale Ausscheidung zurückgeführt; entsprechend fiel auch der Spiegel in der Gallenflüssigkeit ab, da kein PMT mehr aus dem Serum in die Galle invadierte.

Hierbei muß eine starke Streuung durch das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Patienten in -Betracht gezogen werden. Bedingt durch Körperbau, Gewicht, Anteil des Fettgewebes und Anteil des Körperwassers lagen die Gallenspiegel zwischen 15 und 110 mcg/ml nach Gabe von 550 mg PMT und zwischen 24 und 44 mcg/ml nach Gabe von 275 mg PMT.

Aus den gleichen Gründen war eine eindeutige Korrelation zwischen der Höhe des Serumspiegels und dem Gallespiegel nicht immer zu sichern. Bei Gabe von 550 mg PMT war eine solche Beziehung zwischen der Höhe des Serumspiegels und des Gallespiegels statistisch auffällig, bei Gaben von 275 mg PMT dagegen nicht.

Die T-Drainage gestattete eine Verlaufsbeobachtung. Hier zeigte sich, daß nach 6 Stunden immer noch ein Spiegel von 3 - 30 mcg/ml (im Mittel 14,4 mcg/ml) vorhanden war.

Zu den häufigsten Erregern, die bei Cholecystitiden und Cholangitiden gefunden werden, gehören der *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* und *Aerobacter aerogenes* (Walter/Heilmeyer "Antibiotika Fibel"). Danach liegt die minimale Hemmkonzentration für *Streptococcus faecalis* bei 0,1 mcg/ml, für *Escherichia coli* bei 0,5 mcg/ml und für *Aerobacter aerogenes* bei 0,75 mcg/ml. Da die Gallespiegel bei intravenöser Gabe von 550 mg PMT nach 6 Stunden im Mittel noch 2,18 mcg/ml und nach Gabe von 275 mg PMT nach ebenfalls 6 Stunden noch 1,70 mcg/ml betrugen, reichen die ermittelten Konzentrationen aus, um eine Bakteriostase bzw. Bakterizidie zu erreichen.

Daraus ergibt sich für die Kinetik, daß eine wirkliche
Beeinflussung der Drucker mit Sicherheit bei Gaben von
150 mg P.E., häufig auch schon bei 275 mg P.E. möglich
ist.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, festzustellen, in welchem Maße PMT in das Gewebe eindringt.

Als repräsentatives Gewebe wurde die Galle genommen, weil sie intra-operationem gut zugänglich ist.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Serumspiegel nach einmaliger intravenöser Injektion von 550 mg PMT bzw. 275 mg PMT zeigten im Verhalten des Serumspiegels das Vorhandensein zweier extravasaler Verteilungsräume. Zwischen den Meßpunkten 2^h und 6^h zeichnet sich ein Verteilungsraum ab, der sehr wahrscheinlich durch die renale Ausscheidung bedingt ist. Die Zeit zwischen 30 min. und 2^h weist auf einen zweiten Verteilungsraum hin, der als Austritt von PMT aus der Blutbahn in den Extravasalraum, wahrscheinlich Gewebe zu deuten ist.

Eine Differenzierung von PMT in der Galle nach dem Zeitpunkt der Gallenpunktion ergab keinen Unterschied im Mittelwert der einzelnen Gruppen. Die PMT-Konzentration in der Galle fällt erst nach 2 Stunden ab; das Maximum liegt zwischen der ersten und zweiten Stunde.

Experimentell erwies es sich als von geringerer Bedeutung zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitraumes Galle punktiert wurde.

Bei vorliegender T-Drainage konnte festgestellt werden, daß in der Galle während dieses Zeitraumes die PMT-Konzentration anstieg und ein Maximum erreichte. Danach sank der Gallespiegel parallel zum Serumspiegel wieder ab.

Mußte Galle durch Punktion entnommen werden, wurde der Zeitraum zwischen einer und 2 Stunden gewählt, weil nach vorliegenden Befunden der PMT-Spiegel in diesem Zeitraum annähernd die gleiche Höhe hatte.

Eine Beziehung zwischen der Höhe der Serum- und Gallespiegel konnte nur bei Gaben von 550 mg PMT gesichert werden, bei Gaben von 275 mg dagegen nicht.

Ein Unterschied zwischen der Höhe der Konzentration von PMT in der Galle nach Gaben von 550 mg und 275 mg PMT konnte auch nicht nachgewiesen werden.

Die gefundenen Werte reichen im Beobachtungszeitraum von 6 Stunden aus, eine Bakteriostase für die häufigstgefundenen Erreger zu erzielen und damit eine ausreichende Therapie zu gewährleisten.

Tab. 4

Pharmakokinetische Parameter nach intravenöser Gabe von 550 mg Reverin (D 11)

Fall	Serumspiegel in mcg/ml				
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h
2	12,0	8,5	6,0	4,2	2,8
8	7,4	6,2	4,9	3,8	2,7
14	9,4	4,8	3,8	2,6	2,3
15	7,6	3,6	2,8	2,2	2,0
17	6,8	4,9	3,4	2,5	1,6
18	8,7	6,4	4,3	3,6	1,8
19	13,5	8,5	6,3	3,8	2,8
20	13,1	6,5	3,6	2,8	1,2
29	8,5	6,4	4,4	3,2	2,8
30	7,5	4,4	3,5	2,1	1,9
32	9,4	7,8	4,1	3,2	2,5
33	6,4	5,2	3,2	3,0	1,8
35	8,0	6,2	4,5	2,6	2,4

Ad. Tab. 4

Serumspiegel in mcg/ml

Fall	0,5h	1h	2h	4h	6h
39	10,5	8,5	6,0	4,2	3,0
45	8,5	7,0	4,0	2,6	1,4
46	7,5	6,0	4,2	4,0	1,9
48	12,5	10,5	8,0	6,0	4,8
49	14,2	9,2	7,0	4,1	2,9
50	10,2	6,8	4,1	2,9	2,4
51	12,3	8,5	6,6	4,9	3,4
m	9,7	6,8	4,74	3,42	2,42
S	2,44	1,77	1,42	0,98	0,81
SEM	0,54	0,40	0,32	0,22	0,18

Tab. 4

Renales Kompartm.
fiktiv. Konz. mcg/ml

K_2	Q^h	$0,5^h$	1^h
0,190	8,86	8,05	7,32
0,149	6,70	6,22	5,77
0,126	4,68	4,40	4,12
0,084	3,23	3,10	2,98
0,188	5,07	4,62	4,20
0,218	7,25	6,50	5,27
0,203	9,14	8,26	7,46
0,275	6,89	6,00	5,23
0,113	5,35	5,05	4,77
0,153	4,34	4,11	3,80
0,124	5,25	4,94	4,64
0,144	4,60	4,27	3,98
0,157	5,70	5,22	4,78
0,173	8,46	7,76	7,12

renales Kompartm.
fiktiv. Konz. mcg/ml

K_2 0^h $0,5^h$ 1^h

0,262	6,97	6,12	5,37
0,198	7,01	6,35	5,75
0,128	10,20	9,57	8,98
0,220	10,50	9,44	8,46
0,134	5,22	4,88	4,57
0,166	9,30	8,55	7,87

0,170	6,74	6,17	5,62
0,049	-	-	-

$t_{20,5} =$
4,08^h

K_1 = Eliminationskonstante vasal extravasal

K_2 = Eliminationskonstante vasal Harn

Tabl. 4

extravasal. Komp. fiktiv. Konz. mcg/ml				fiktiv. Ausg.- Konz. mcg/ml	
0h	0,5h	1h	K ₁		
13,2	3,95	1,18	2,42	22,1	
3,2	1,18	0,43	2,02	9,9	
36,8	5,00	0,68	3,99	41,5	
33,7	4,50	0,60	4,03	37,0	
6,8	2,18	0,70	2,27	11,9	
4,3	2,20	1,13	1,33	11,6	
26,4	5,24	1,04	3,24	35,5	
39,8	7,10	1,27	3,44	46,7	
7,3	3,45	1,63	1,50	12,7	
19,2	3,39	0,60	3,46	23,5	
6,3	4,46	3,16	0,69	11,6	
3,7	2,13	1,22	1,11	8,3	
5,4	2,78	1,42	1,34	11,1	
5,4	2,74	1,38	1,37	13,9	

Ad. Tab. 4

extravasal.Komp. fiktiv, Konz.mcg/ml		fiktiv. Ausg.- Konz. mcg/ml	
0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	K ₁
3,5	2,38	1,63	0,76
5,3	1,15	0,25	3,05
5,6	2,93	1,52	1,31
30,6	4,76	0,74	3,72
12,7	5,32	2,23	1,74
22,3	3,75	0,63	3,57
14,5	3,53	1,17	2,32
-	-	-	1,14
-	-	-	12,7

t 0,5 =
18 min.

Tab. 5

Fall	Serumspiegel in mcg/ml						Gallen- spiegel in mcg/ml
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	24 ^h	
31	7,5	6,2	6,0	3,8	2,8	0,6	105
32	9,4	7,8	4,1	3,2	2,5	1,1	35
43	10,5	8,2	6,9	6,0	4,1	1,2	105
47	12,1	10,0	8,1	6,0	3,8	0,4	95
50	10,2	6,8	4,1	2,9	2,4	0,4	86
m	9,36	6,76	5,17	3,80	2,72	1,10	54,0
S	0,622	1,748	1,495	1,152	0,941	0,817	29,0

Tab. 5.

Serum- und Gallenspiegel nach intravenöser
Gabe von 550 mg Reverin (C₁₂)

Fall	Serumspiegel in mcg/ml					Gallenspiegel in mcg/ml	
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	24 ^h	
1	0	6,1	7,1	5,9	5,5	3,8	58
2	12,0	8,5	6,0	4,2	2,8	1,4	42
14	9,4	4,8	3,8	2,6	2,3	0,5	42
19	13,5	8,5	6,3	3,8	2,8	0,6	25
36	4,8	5,4	3,2	3,0	2,0	0,5	24
39	10,5	8,5	6,0	4,2	3,0	1,4	55
40	9,8	5,8	5,0	3,8	2,6	0,6	82
48	12,5	10,5	8,0	6,0	4,8	1,6	65
49	14,2	9,2	7,0	4,1	2,9	1,1	48
27	10,4	7,2	6,0	4,5	2,8	1,2	80
51	12,3	8,5	6,6	4,9	3,4	0,6	65
8	7,4	6,2	4,9	3,8	2,7	2,1	25
30	7,5	4,4	3,5	2,1	1,9	0,4	25
33	6,4	5,2	3,2	3,0	1,8	0,5	45
41	9,2	5,4	5,0	3,8	3,0	1,4	35
44	8,5	6,8	6,2	4,9	3,2	1,6	95
9	5,5	8,0	4,7	2,8	1,6	-	32
29	8,5	6,4	4,4	3,2	2,8	0,4	110
15	7,6	3,6	2,8	2,2	2,0	1,2	25
16	6,2	4,2	5,6	2,6	2,4	0,4	17
17	6,8	4,9	3,4	2,5	1,6	-	27
18	8,7	6,4	4,3	3,6	1,8	0,9	32
20	13,1	6,5	3,6	2,8	1,2	3	58
23	17,0	6,2	4,2	4,0	2,4	0,8	28

Tab. 7 Serum- und Gallespiegel nach intravenöser Gabe
von 275 mg Reverin (PMT)

Fall	Serumspiegel in mcg/ml						Gallespiegel in mcg/ml
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	24 ^h	
56	4,2	3,6	2,4	1,9	0,7	-	32
58	3,9	3,7	2,9	2,8	1,9	-	44
60	4,0	3,8	2,7	1,9	1,4	-	26
61	4,6	4,1	3,9	3,4	2,9	-	31
62	5,1	4,7	4,1	3,7	2,2	-	30
59	4,1	3,9	2,9	1,6	1	-	31
64	5,5	4,6	4,4	3,9	2,6	-	29
63	3,7	3,6	1,9	1,9	0,9	-	24
m	4,39	4,00	3,15	2,64	1,70	-	30,8
s	0,629	0,434	0,884	0,929	0,825	-	5,96
SEM	0,222	0,153	0,313	0,328	0,292	-	2,11

Tab. 6

Serum- und Gallespiegel nach intravenöser Gabe von 550 mg Reverin (1971)

Fall	Serumspiegel in mcg/ml					24 ^h	Gallespiegel in mcg/ml					24 ^h
	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h		1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h		
5	5,5	3,8	3,8	3,0	2,4	0,3	20	18	12	11	4,5	
26	5,8	3,7	3,4	3,0	2,4	0,8	10	6	5,4	3,8	1,6	
28	6,2	3,0	2,8	2,6	2,2	1,8	5,8	7,2	3,2	3,0	1,4	
45	8,5	7,0	4,0	2,6	1,4	0,8	4,0	16	24	25	2,5	
46	7,5	6,0	4,2	4,0	1,9	0,8	20	20	32	18	1,5	
22	7,0	6,5	5,4	3,6	2,8	1,2		75	34	14	4	
35	8,0	6,2	4,5	2,6	2,4	1,9		18	15	10	2,2	
37	6,5	6,0	4,2	2,4	1,9	0,9		12	28	30	4,5	
m	6,88	5,28	4,04	2,98	2,18	1,06	12,0	21,5	19,2	14,4	2,8	
S	1,07	1,52	0,77	0,56	0,43	0,59	7,65	22,2	12,0	9,6	1,35	
SEM	0,38	0,54	0,27	0,20	0,15	0,21	3,4	7,85	4,25	3,4	0,48	

Tab. 8

Fall	Gallen- spiegel- mcg/ml	Rang d_i	max. Serum- spiegel mcg/ml	Rang d_i	Rang- diff. D
16	17	2	6,2	2	0
17	27	8	6,8	4	4
18	32	10,5	8,7	15	4,5
20	58	19,5	13,1	27	7,5
23	28	9	17,0	30	21
31	105	28,5	7,5	7,5	21
32	35	12,5	9,4	17,5	5
43	105	28,5	10,4	22,5	6
47	95	26,5	12,1	24	2,5
50	86	25	10,2	20	5

$$d^2 = 2929,5$$

Tab. 8

Zusammenhang zwischen der Höhe der Gallenkonzentration und dem maximalen Serumspegel nach Gabe von 550 mg REVERIN (PIT)

Fall	Gallen- spiegel mcg/ml	Rang d _i	max. Serum- spiegel mcg/ml	Rang d _i	Rang- diff. D
1	58	19,5	7,1	5	14,5
2	42	14,5	8,5	12	2,5
14	42	14,5	9,4	17,5	3,0
25	25	5,5	13,5	28	22,5
40	82	24	9,8	19	5
48	62	21,5	12,5	26	4,5
49	48	17	14,2	29	12
27	80	23	10,4	21	2
38	15	1	8,6	14	13
51	65	21,5	12,3	25	3,5
36	24	3	5,4	1	2
39	55	18	10,5	22,5	4,5
29	110	30	8,5	12	18
8	25	5,5	7,4	6	0,5
30	25	5,5	7,5	7,5	2,0
33	45	16	6,4	3	13
41	35	12,5	9,2	16	3,5
44	95	26,5	8,5	12	14,5
9	32	10,5	8,0	10	0,5
15	25	5,5	7,6	9	3,5

Beitrag zur Kenntnis zwischen dem Werte der Gallenkonzentration
und der arteriellen Blutdruck (10-min.-Wert) nach Gabe
von 275 mg P.E.T i.v.

Rangkoeffizient nach SPEARMAN

Serum mcg/ml	Rang	Galle mcg/ml	Rang	Rang.- diff.	D ²
4,2	5	32	4	1	1
3,9	8	44	1	7	49
4,0	7	26	9	2	4
4,6	3	31	5,5	2,5	6,25
5,1	2	30	7	5	25
4,1	6	31	5,5	0,5	0,25
5,5	1	29	8	7	49
3,7	9	24	10	1	1
4,5	4	40	2	2	4
2,9	10	37	3	7	49
					188,4

$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot D^2}{n(n^2-1)} = 1 - \frac{6 \cdot 188,5}{10 \cdot 99} = 0,1424$$

Schranke für Signifikanzniveau = 0,05 : 0,5515
n = 10

Ergebnis: keine Korrelation

Rangkorrelationskoeffizient

nach SPEARMAN (Korrektur nach KENDALL)

$$r^* = 1 - \frac{6 \sum D^2}{(n^3 - n) - (T_g + T_s)}$$

$$T_i = 0,5 \sum (t_i^3 - t_i)$$

Bindungen:

1. Galle 1x4fach
7x2fach

$$T_g = 51$$

2. Serum 1x3fach
3x2fach

$$T_s = 21$$

$$T_g + T_s = 72$$

$$r^* = 1 - \frac{6 \cdot 2929,5}{(30^3 - 30) - 72}$$

$$= 0,3465$$

Schranken für das Signifikanzniveau $2\alpha=0,10$

$$n = 30 : 0,3059$$

Schranken:

$$D_{\alpha} = K \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}} = K \sqrt{\frac{42}{320}} = K \cdot 0,362$$

$$k_{0,05} = 1,36$$

$$D_{0,05} = 0,493$$

$$k_{0,10} = 1,22$$

$$D_{0,10} = 0,442$$

$$\hat{D}_{\max.} = 0,4312$$

Nullhypothese muß akzeptiert werden,
kein signifikanter Unterschied

Vergleich der Gallenspiegel nach Gabe von 275 und 550 mg Pitt i.v.

Da keine Normalverteilung der Werte vorlag, Anwendung des KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Tests.

Anzahl der Patienten:

275 mg: $n_1 = 10$

550 mg: $n_2 = 32$

Klassenbreite: 10 mcg

Mittelwert der Gallenkonzentration:

$m_1 = 32,4 \text{ mcg/ml}$

$m_2 = 49,4 \text{ mcg/ml}$

Klasse	f_1	f_2	f_1	f_2	$\frac{f_1}{n_1}$	$\frac{f_2}{n_2}$	$\frac{f_1}{n_1}$	$\frac{f_2}{n_2}$
0-10	-	-	-	-	-	-	-	-
11-20	-	2	0	2	0	0,0625	0,0625	0,0625
21-30	4	3	4	10	0,4	0,3125	0,0975	0,0975
31-40	5	5	5	15	0,5	0,46875	0,43125	0,43125
41-50	1	4	10	19	1,0	0,59375	0,40625	0,40625
51-60	-	3	-	22	-	0,68750	0,31250	0,31250
61-70	-	2	-	24	-	0,75000	0,25000	0,25000
71-80	-	1	-	25	-	0,73125	-	-
81-90	-	2	-	27	-	0,34375	-	-
91-100	-	2	-	29	-	0,50000	-	-
101-110	-	-	-	32	-	1,0000	0,0000	0,0000

4

FONTANA, G. und G. MENTASI, Ospedale Maggiore di Milano

Gazz. int. Med. Chir. 67 (1962) No. 17, p. 1888

PMT in der klinischen Praxis.

5

FRAGALE, A. und A. VELLUCCI, Rom

Epatologia 11 (1965) Nr. 6, p. 505-518

Pyrrolidino-methyl-tetracyclin
(Leberfunktionsuntersuchungen bei klinischer Anwendung
des Präparates)

6

FUCHS, G. und H. KÄMMERER, Chir. Univ.-Klinik Göttingen

Klinische Erfahrungen mit dem neuen Tetracyclinabkömmling
Reverin

Med. Klin. 54. Jahrgang, Nr. 7-13, Febr. 1959
S. 260 - 264

Literaturverzeichnis

1

BOHN, H. und E.KOCH, Med.Univ. Klin. Gießen:

Die intravenöse Behandlung mit dem Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin). Ergebnisse unserer 6-jährigen intravenösen Behandlung mit Tetracyclin-Präparaten.

Münch. Med. Wschr. 100, 17 : 671 (1958)

2

BÜNGER, P. und G. THIES und DEMUTH G., Med. Abt. und Bakt. -serol. Inst. d. Allg. Krhs. Hamburg-Heidberg

Untersuchungen mit Pyrrolidino-methyl-tetracyclin.

Die Medizinische 30.8.1958 / Nr. 35
Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag, Stuttgart 1

3

DIMMLING, Th., H. HÜNER, W. LUTZEYER und G. SIMON
Inst. f. Hyg. u. Mikrobiol. d. Univ. Würzburg und
Chir. Univ.-Klinik Würzburg:

Experimentelle und klinische Untersuchungen mit
Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin)

Münch. Med. Wschr. 100 (1958) No. 17, p. 676

10

WEGMANN, T., und F. AELSER, Med. Klin. d. Kantonsspitals
St. Gallen

Klinische Erfahrungen mit einem intravenösen Tetracyclin
(Reverin)

Schweiz. Med. Wschr. 89, Nr. 37, 962-965 (1959)

11

WYSOCKI, S. Chir. Univ.-Klinik Heidelberg, 1970

Gewebsspiegel verschiedener Antibiotika beim Menschen

-
LAIBRECHT, R., Chir. Abt. d. Stadtkrankenhauses Hanau/Main

Nachweis von Reverin in der Galle nach parenteraler Anwendung

Med. Klin. 53. Jahrgang, Nr. 35, 29. Aug. 1958
S. 1511-1514

8

NUTI, M., Istituto di Clinica delle Malattie Tropicali e Infettive dell' Università di Roma:

Über die Anwendung von PMT bei infektiösen Prozessen unter besonderer Berücksichtigung der Erkrankungen der Gallenwege

Policlinico, Sez. prat. 69 (1962) No. 51 p. 1857-1861

9

OTTE, H.-J., Hyg. Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster/Westf.:

Gewebsspiegelbestimmungen nach intravenöser Tetracyclinapplikation.

Zbl. Bakt. 180 (1960) No. 4, p. 569

Lebenslauf

Als 4. Sohn des praktischen Arztes Dr. Hans Keck und seiner Ehefrau Gertrud wurde ich am 30.12.1942 in Sonneberg/Thüringen geboren. Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg, Herschelstraße. Ab 1953 war ich Schüler des Humanistischen Neuen Gymnasiums in Nürnberg, das ich im Jahre 1962 mit der Reifeprüfung abschloß. Vom Wintersemester 1962/63 an studierte ich Rechtswissenschaften bis einschließlich Wintersemester 1964/65 an der Universität Erlangen-Nürnberg. Ab dem Sommersemester 1965 studierte ich Medizin, ebenfalls an der Universität Erlangen-Nürnberg. Dieses Studium schloß ich nach 12 Semestern im Februar 1971 mit dem medizinischen Staatsexamen ab. Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit und dem Erhalt der Approbation zum 1.4.1972 war ich als Assistenzarzt an der I. Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Nürnberg tätig. Die Facharztweiterbildung wurde vom 1.10.1972 bis 31.12.1973 durch meine Einberufung zum Wehrdienst nach Neuburg vorm Wald unterbrochen. Seit dem 1.1.1974 bin ich wieder als Assistenzarzt an der I. Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg beschäftigt.

Joachim Dietrich Keck

Joachim Dietrich Keck

